P123 -1901

Untersuchungen

über die

Resorption des Liquors bei normalem und erhöhtem intracraniellem Drucke.

II. Mittheilung.

Von

Hofrath Dr. A. Spina in Prag.

Bonn. 1901.

Separat-Abdruck aus dem Archiv für die ges. Physiologie Bd. 83.

Verlag von Emil Strauss.

Untersuchungen über die Resorption des Liquors bei normalem und erhöhtem intracraniellem Drucke.

II. Mittheilung.

Von

Hofrath Dr. **A. Spina** in Prag.

In der ersten Mittheilung wurde von mir über einige an Hundecadavern ausgeführte Experimente berichtet, deren Ergebnisse nunmehr erweitert und am lebenden Thiere nachgeprüft worden sind. Der Uebersicht wegen scheint es mir zweckentsprechend, die früher gewonnenen Resultate kurz zu recapituliren. Dieselben beziehen sich auf die Abfuhr oder Resorption des Liquors einerseits durch die Venen, andererseits durch die Lymphgefässe.

Betreffs der venösen Resorption gelangte ich zu den nachfolgenden Schlussfolgerungen:

Die venöse Abfuhr der Cerebrospinalflüssigkeit wird durch Erhöhung des Liquordruckes vermehrt und durch Erniedrigung desselben verringert. Im ersteren Falle können von den cerebralen Liquorräumen aus selbst die grossen Venenstämme injicirt und die Injectionsflüssigkeit bis in die rechte Herzkammer gefördert werden. Hierbei werden auch corpusculäre Elemente, wie Hefezellen, aus den Liquorräumen fortgeführt. Derselbe Liquordruck, der nach Entblössung der Dura die venöse Resorption des Liquors durch Compression der Blutgefässe eben sistirt, kann bei geschlossenem Cranium die Abfuhr der Cerebrospinalflüssigkeit verstärken. Der Uebertritt des Liquors in die Venen erfolgt schon bei einem intracraniellen Drucke, welcher dem normalen gleich oder geringer als dieser ist.

Zu der Frage nach der venösen Resorption der Cerebrospinalflüssigkeit bei lebenden Thieren vermag ich derzeit nur einige Bemerkungen zu machen, da ich mich mit dieser Frage wenig beschäftigt habe, und weil die Schwierigkeiten, welche sich an die Beantwortung derselben knüpfen, nicht leicht zu überwinden sind.

Auf Grundlage der am Cadaver gewonnenen Erfahrungen kann wohl angenommen werden, dass auch bei lebenden Thieren mit dem Wachsen des Liquordruckes der Abfluss des Liquors durch die Venen vermehrt wird. Aber die experimentelle Darlegung dieses Satzes bei lebendem Thiere scheitert an der Uncontrolirbarkeit der mittelst der Injectionsmethode erlangten Resultate. Während am Cadaver die venöse wie die lymphatische Resorption des Liquors getrennt zur Beobachtung gelangen, wird bei einem lebenden Versuchsobjecte wegen des Kreislaufes des Blutes und der Lymphe der durch die Membrana obturatoria injicirte Farbstoff im ganzen Körper verbreitet.

Diese Sachlage macht die Beantwortung der Frage nach der Grösse der venösen Resorption des Liquors aussichtslos. Ich werde zwar zeigen, dass man die lymphatische Abfuhr der Cerebrospinalflüssigkeit auch am lebenden Thiere getrennt beobachten und darum auch studiren kann, es gelingt aber nicht, die venöse Abfuhr des Liquors getrennt zur Darstellung zu bringen; dieselbe kann nur im Zusammenhange mit der lymphatischen näher untersucht werden.

Ich will vorerst einen Versuch anführen, der sich auf die Abhängigkeit der Liquorresorption überhaupt — also ohne Rücksicht darauf, ob dieselbe venös oder lymphatisch ist — vom intracraniellen Drucke bezieht.

Versuch 1.

Hund, 12 kg schwer, curaresirt und künstlich ventilirt. Nach Freilegung und Punction der Membr. obturatoria posterior zwischen Occiput und Atlas wird durch die Punctionsöffnung eine feinere stumpfe Canüle gesteckt, das Thier bei herabhängendem Kopfe senkrecht gehoben und in dieser Lage so lange gehalten, bis der Liquor aus der Canüle träge zu tropfen beginnt. Hierauf wird die Arteria cruralis mit dem Kymographen verbunden. Während der letzteren Operation wird eine stärkere, mit einem Quecksilbermanometer verbundene Canüle durch die Schlitzöffnung der Membr. obtur. eingeführt und durch dieselbe die Fuchsinlösung eingetropft. Die Tropfen verschwinden anfänglich rasch, später langsam in der Schädel- und Rückgratshöhle. Wenn das Letztere eingetreten und die Canüle von der Farbstofflösung erfüllt ist, wird die mit der Fuchsinlösung ohne Lufteintritt gefüllte Spritze an die Canüle angeschraubt und die Fuchsinlösung bei einem Injectionsdrucke von 80 mm Hg injicirt[1]). Das Thier wurde — und das gilt für alle später mitzutheilenden Versuche, welche durch längere Zeit fortgeführt worden sind — mit einer Decke gegen Wärmeverlust geschützt.

---

1) Das Nähere über die Injectionsapparate und die Fuchsinlösung ist in der I. Mittheilung angegeben worden.

Es zeigte sich nun, dass fast unmittelbar nach Beendigung der Injection der Blutdruck und die Quecksilbersäule im Spritzenmanometer über den beabsichtigten Druck hinaus angestiegen ist. Offenbar handelt es sich hier um eine mechanische Erregung der vasoconstrictorischen Centren des verlängerten Markes, durch welche der Druck in der Aorta erhöht und das Gehirn hyperämisch und in seinem Volumen vergrössert worden ist. Bald darauf fiel der Blutdruck auf seinen ursprünglichen Stand zurück, und das Spritzenmanometer zeigte gleichfalls einen Druck von nur 65 mm Hg. an. Nun wurde zum zweiten Male injicirt, bis der Injectionsdruck wieder die Höhe von 80 mm erreicht hatte. Auch diese Injection hatte eine Blutdrucksteigerung und Volumvermehrung des Gehirns zur Folge. Beides verschwand in kurzer Zeit, und das Spritzenmanometer zeigte einen Druck von 65 an. Hierauf folgten die dritte, vierte und fünfte Injection, welche durchwegs den Blutdruck und das Gehirnvolumen vermehrten. Bei den folgenden Injectionen trat dies wohl aus dem Grunde, weil die Centra durch den wiederholten Insult gelitten haben, nicht mehr ein. Die Injectionen wurden nun in der Weise vollführt, dass, so oft der Injectionsdruck auf 65 gefallen war, derselbe durch Injection auf 80 erhöht wurde. Der Liquordruck schwankte demnach, von den unbeabsichtigten Erhöhungen durch Erregung der Vasoconstrictoren abgesehen, zwischen 65 bis 80[1]).

Der Versuch begann 3^h 15′ und wurde um 6^h 18′ nach Tödtung des Thieres durch Suspension der künstlichen Athmung beschlossen. Im Ganzen wurden ungefähr 70 g der Farbstofflösung verbraucht.

Versuch 2.

Ein gleich schwerer und ungefähr gleich grosser Hund desselben Wurfes wie das Thier im Versuche 1 wurde in derselben Weise für den Versuch vorbereitet. Der Injectionsdruck schwankte zwischen 125—140 mm Hg. Es wurden während der dreistündigen Dauer des Versuches fast 100 g der Farbstofflösung verbraucht. Auch in diesem Versuche traten Blutdrucksteigerungen ein, aber nur im Gefolge der ersten zwei Injectionen[2]).

1) Die Druckhöhen wurden immer am Ende der künstlichen Exspiration, also zur Zeit, in welcher das Quecksilber während der respiratorischen Schwankungen am tiefsten gestanden ist, abgelesen.

2) Starke Curaresirung oder Durchtrennung der Nervi splanchnici schwächt diese Blutdruckserhebungen beträchtlich ab.

Die Section beider Cadaver, welche drei Stunden nach dem Tode erfolgte, zeigte, dass bei dem Hunde des zweiten Versuches die Venae jugulares externae, die Vena cava descendens, die Intima der Aorta und die Valvula bicuspidalis und tricuspidalis deutlich vom Fuchsin gefärbt waren, während bei dem Hunde des ersten Versuches die Färbung in einem schwächeren Grade und an den Herzklappen kaum wahrzunehmen war. Bei dem zweiten Versuchsthiere ist somit in derselben Zeit mehr Farbstofflösung in den Kreislauf, also zur Resorption gelangt als bei dem ersten.

Es kann demnach nicht bezweifelt werden, dass die Resorption des Liquors mit dem Anwachsen des intracraniellen Druckes eine stärkere wird, ein Lehrsatz, der schon von Nannyn und Schreiber[1]), Falkenhain und Nannyn[2]) u. A., wenn auch auf Grundlage anderer Beobachtungen, ausgesprochen worden ist.

Der Ausfluss des Liquors aus der Nase.

In Hinsicht auf die Resorption der Cerebrospinalflüssigkeit durch die Lymphgefässe wurden von mir in der I. Mittheilung folgende Angaben gemacht.

Werden die Injectionen in den Liquorraum ausgeführt, so tropft die eingespritzte Flüssigkeit, ob sie nun Fuchsin oder Milch ist, aus der Nase hinaus. Aller Wahrscheinlichkeit zu Folge erfolgt der Ausfluss durch Transsudation aus den Lymphgefässen oder Lymphräumen der Nasenschleimhaut; derselbe steht, gleich der venösen Resorption der Cerebrospinalflüssigkeit, in einem geraden Verhältnisse zum Liquor- und zum angiogenen Drucke von Seiten des Gehirns und des Rückenmarkes. Je höher somit der Injectionsdruck, um so früher und ergiebiger tritt der Ausfluss ein; doch tritt derselbe schon bei einem Liquordrucke von 20 mm Hg. in Erscheinung. Bei einem Liquordrucke, der nach Entblössung der Dura die venöse Abfuhr durch Druck auf die Venen schon aufhebt, dauert der Ausfluss aus der Nase nicht nur an, derselbe wird vielmehr beschleunigt.

Diese Angaben sollen durch folgende Beobachtungen erweitert werden.

1) Archiv für experim. Pathologie u. Pharmakologie Bd. 14. 1881.
2) Archiv für experim. Pathologie u. Pharmakologie Bd. 22. 1887.

Versuch 3.

Ein 8 kg schwerer Hund wird durch Injection von Curare in die Vena femoralis getödtet. Nachdem das Herz zu schlagen aufgehört hatte, wurden der Oesophagus und die Trachea möglichst hoch unterbunden und der Kopf am unteren Ende der Halswirbelsäule vom Rumpfe getrennt. Hierauf wird die Mundhöhle mit Watte gereinigt, auf und unter die Zunge Wattabauschen gebracht, der Mund zugedrückt und der eröffnete Wirbelcanal mit einem gut schliessenden Korke verstopft. Nun wird der Kopf mittelst durch die Haut gezogener Schnüre am Operationsbrette derart fixirt, dass der Kopf über den Rand desselben herabhängt, die Membr. obturatoria mit der Canüle versehen, die Fuchsinlösung wie im Versuche 1 vorerst eingetropft, hierauf die letztere bei einem Injectionsdrucke von 140 mm Hg injicirt und der Druck auf dieser Höhe durch Wiederholung der Injectionen erhalten. Der Versuch wurde durch 1½ Stunden fortgeführt. Es stellt sich kein Ausfluss aus der Nase ein, dagegen fliesst aus den Venae jugulares und den stärkeren Hautvenen ein Gemisch von Fuchsin und Blut ab.

Der Versuch wurde mit demselben Ergebnisse wiederholt. Hierbei kann es sich ereignen, dass während des Versuches aus der Nase einige Tropfen einer schleimhaltigen, in der Nase angesammelten Flüssigkeit herabfallen, aber zum Abflusse von Fuchsinlösung kommt es selbst nach einer Stunde nicht.

Trotzdem in diesen Versuchen der Injectionsdruck eine bedeutende Höhe erreicht hat, konnte am isolirten Kopfe ein Ausfluss aus der Nase in der angegebenen Zeit nicht erzielt werden, während, wie ich in der I. Mittheilung angegeben, am ganzen Cadaver bei dem genannten Drucke der Ausfluss sich ohne Ausnahme und zwar oft schon im Laufe von etwa 10—20 Minuten einstellt. Die Erklärung für diese sonderbare Erscheinung könnte der Umstand bieten, dass aus den durchtrennten Venen viel Blut und Fuchsin herausgeflossen ist. Es wäre ja denkbar, dass die Venen einen bequemeren Ausflussweg der Fuchsinlösung bieten. Am ganzen Cadaver bieten die Venen der Lösung einen grösseren Widerstand, denn die Blutgefässe sind hier nicht eröffnet, mit Blut gefüllt, und die Fuchsinlösung muss diesen Widerstand überwinden. Dass die Sachlage thatsächlich eine solche ist, das lehrt der folgende Versuch.

Versuch 4.

Der Kopf des Thieres wird in derselben Weise wie im Versuche 3 für den Versuch vorbereitet. Es wurden aber vor der Abtrennung des Kopfes die Venae jugulares externae und internae unterbunden. Um auch die noch frei gebliebenen Halsvenen undurchgängig zu machen, werden durch die ganze Muskulatur starke Fäden an verschiedenen Stellen durchgezogen und festge-

bunden, hierauf der Kopf abgetrennt und mit ihm wie im Versuche 3 verfahren. Die Injectionen der Fuchsinlösung werden gleichfalls unter einem Drucke von 140 mm ausgeführt. Der erste Tropfen fällt nach 20 Minuten, ist wasserklar und von Fuchsin deutlich gefärbt; der zweite Tropfen fällt nach neun Minuten, der dritte und der vierte Tropfen nach acht Minuten. Die Tropfen werden successive immer an Fuchsin reicher.

Der Versuch legt dar, dass, wenn der Abfluss der Fuchsinlösung durch die Venen durch Ligatur der letzteren unmöglich gemacht wird, die Farbstofflösung den Weg durch die Lymphgefässe der Nasenschleimhaut einschlägt. Allerdings waren in diesem Versuche auch die Lymphgefässe durch die Massenligatur verlegt. Aber schon aus der Darstellung der Halslymphgefässe durch G. Schwalbe nach Injection von Farbstoffen unter die Dura cerebri wird es ersichtlich, dass diese Abflussbahn im Vergleiche zu der venösen schwächer entwickelt ist. Um aber in dieser Sache volle Klarheit zu gewinnen, habe ich bei ganzen Hundecadavern die Venae jugulares externae und internae und einzelne, dem Auge leicht zugängliche Halsvenen, sowie die Vena cava descendens und die Vena azygos eröffnet und bei einem anderen Cadaver die genannten Venen ligirt. Die Versuche führten zu einem ähnlichen Resultate. Im ersteren Falle fiel der erste vom Fuchsin gefärbte Tropfen erst nach einer Stunde, im letzteren Falle nach 20 Minuten.

Daraus ist zu ersehen, dass die Erschwerung der venösen Resorption des Liquors die lymphatische fördert, und dass die Lymphgefässe bei der Abfuhr des Liquors die Venen vertreten können. Diese Erfahrung kann der früher angeführten Beobachtung — dass der Nasenausfluss nach Entblössung der Dura durch einen Druck, welcher die Venen comprimirt und somit die venöse Resorption sistirt, vermehrt wird — an die Seite gestellt werden.

Der Versuch 3 ist noch nach einer anderen Richtung hin instructiv. Er lehrt, dass selbst ein hoher Druck von 140 mm Hg den Ausfluss aus der Nase nicht unbedingt hervorruft, dass demgemäss der letztere nicht darauf beruhen kann, dass durch den hohen Druck künstlich, vielleicht durch Risse, der Ausflussweg zur Nase geschaffen wird. Dieses Ergebniss entspricht vollständig der oben mitgetheilten Beobachtung, dass der Ausfluss aus der Nase beim ganzen Cadaver schon bei einem Liquordrucke von 20 mm Hg, einem Druckwerthe, wie derselbe unter normalen Verhältnissen beobachtet worden ist, erfolgen kann.

Aus dem Vornstehenden ist somit zu ersehen, dass die Resorption des Liquors von der Grösse der Widerstände, welche sich dem Abflusse des venösen Blutes aus dem Cranium entgegenstellen, in einem beträchtlichen Grade beeinflusst wird. Die Widerstände sind am grössten nach Unterbindung der Venen, sie sind geringer beim ganzen Cadaver mit intacten und am geringsten am isolirten Kopfe mit eröffneten Venen. Es werden demnach ceteris paribus jene Momente, welche den venösen Ausfluss des Blutes aus dem Gehirne fördern, auch der venösen Resorption des Liquors förderlich sein, und jene, welche den ersteren erschweren, werden auch die letztere verringern.

Es tritt nun die Frage heran, ob der nasale Ausfluss von Liquor auch an lebenden Thieren zur Beobachtung gelangt, und ob er von denselben Factoren wie am Cadaver beeinflusst wird. Die Beantwortung dieser Frage ist aber noch aus einem anderen Grunde von Belang. Es wird in Bezug auf den Menschen von mehreren Klinikern behauptet, dass die Cerebrospinalflüssigkeit ohne Continuiätstrennungen der Schädelknochen durch die Nase nach aussen abfliessen könne.

Da die diesbezüglichen Beobachtungen in das Gebiet der Pathologie fallen, will ich ihrer, der Tendenz dieses Archives entsprechend, nur in Kürze Erwähnung thun.

Es wurde in neuerer Zeit über Krankheitsfälle berichtet, welche durch einen langewährenden Ausfluss einer Flüssigkeit aus der Nase charakterisirt werden. Da die aus der Nase tropfende Flüssigkeit wenig Eiweiss, kein Mucin, viel Salze und eine reducirende Substanz enthielt, somit Eigenschaften aufwies, welche der Cerebrospinalflüssigkeit zugeschrieben werden, und da die Nasenschleimhaut wenigstens in vielen Fällen normales Aussehen darbot, neigte man sich zu der Anschauung hin, dass die aus der Nase tropfende Flüssigkeit Liquor cerebrospinalis ist, und bezeichnete die Krankheit als Rhinorrhoë cereprosbinalis, Craniorrhoë oder cerebrospinalen Katarrh.

Ueber derlei Krankheitsfälle handeln die Publicationen von Clair Thomson[1]), von Cl. Thomson, L. Hill und L. Halli-

---

1) The cerebrospinal fluid. London, Cassel & Comp. 1889. Citirt nach W. Freudenthal.

burton[1]) und W. Freudenthal[2]), in denen auch die historische Seite dieser Frage näher behandelt wird.

Es handelt sich zumeist um Kranke, welche an Anfällen von Kopfschmerz, Schwindel, Zuckungen, Schwäche des Seh- und Gehörorgans litten. Mit dem Ausfluss trat sehr oft eine Besserung, mit der Sistirung desselben eine Verschlimmerung des Zustandes ein. Der Ausfluss erfolgte sehr oft nur aus einem Nasenloche und konnte eine solche Intensität erreichen, dass das Kopfkissen über die Nacht durchnässt wurde und täglich mehrere Taschentücher — bis 20 — gebraucht werden mussten. Bei vorgebeugtem Kopfe wurde der Ausfluss stärker, bei Rückenlage gelangte die Flüssigkeit in die Rachenhöhle, nach Beugung des Kopfes nach hinten tropfte dieselbe an der Uvula herab. Cl. Thomson, L. Hill und D. Haliburton machen noch die bemerkenswerthe Angabe, dass der Ausfluss durch körperliche Bewegung und durch Druck auf den Bauch verstärkt worden ist. Die ausfliessende Menge konnte bis einen halben Liter in 24 Stunden betragen. Ausschlaggebend für die Auffassung, dass die aus der Nase tropfende Flüssigkeit Liquor cerebrospinalis ist, war die chemische Constitution derselben, welche aber keineswegs derart charakteristisch ist, dass aus derselben ausnahmslos auf Liquor geschlossen werden könnte. Auf dem Wege durch die Nasenhöhle könnte sich ja dem Liquor leicht Schleim beimischen; wäre darum die Flüssigkeit kein Liquor? Auch über die nähere Constitution der reducirenden Substanz und über die Gegenwart von Albumin ist man bis heute nicht einig geworden.[3]) Dagegen scheint die Erfahrung, dass durch Muskelbewegung und durch Druck auf den Bauch der Ausfluss verstärkt wird, die Meinung, dass die austropfende Flüssigkeit Liquor ist, einigermaassen zu stützen. Es ist ja kaum anzunehmen, dass die genannten Factoren geeignet wären, die Secretion der Drüsen der Nasenschleimhaut oder die der Thränendrüsen zu verstärken und dadurch den Ausfluss hervorzurufen.

Die in der I. Mittheilung publicirten, wenn auch am Cadaver ausgeführten Versuche zeigen nun, dass der Liquor thatsächlich aus

---

1) Centralbl. f. Physiologie Bd. 13. 1899.

2) Virchow's Archiv Bd. 161. 1900.

3) Gumprecht theilte auf dem XVIII. Congresse für innere Medicin 1900 mit, dass der Liquor auch Cholin enthält.

dem Schädelraume in die Nasenhöhle und von hier nach aussen gelangen kann. Es ist demnach die Beantwortung der Frage, ob die am Cadaver gewonnenen Resultate auch auf das lebende Thier ausgedehnt werden können, nicht ohne Belang.

Zu den Versuchen, über welche hier berichtet werden soll, habe ich im Allgemeinen zu bemerken, dass sie nur an curaresirten Hunden[1]) ausgeführt worden sind. Es schien mir zwar geboten, auch an anders vorbereiteten Thieren zu experimentiren, aber da ein vergleichender Standpunkt gewonnen werden musste, beschränkte ich mich auf die angeführte Versuchsbedingung.

Um mich vor Täuschung zu bewahren, welche durch das Secret der Thränen- und Schleimdrüsen herbeigeführt werden könnte, wurde den Versuchsthieren intravenös Atropin injicirt, diese Injection bei länger währenden Versuchen erneuert und, um eine Regurgitation des Mageninhaltes zu verhindern, der Oesophagus ligirt.

Da ferner der Liquor von seiner chemischen Seite nicht so charakteristisch ist, um in kleinen Mengen mit voller Sicherheit erkannt zu werden, blieb kein anderer Weg offen, als denselben durch eine leicht erkennbare Flüssigkeit zu ersetzen. Aber auch dann gibt es noch manche Schwierigkeiten zu überwinden. Einer derselben wurde schon oben Erwähnung gethan: es ist die Strömung von Blut und Lymphe, durch welche der durch die Blut- und Lymphgefässe abgeführte Liquor oder die ihn ersetzende Flüssigkeit in den Kreislauf gelangt. Es wird sonach begreiflich, dass die in die Liquorräume injicirte Farbstofflösung sich dem Blute und der Lymphe mittheilt, so dass aus der Gegenwart des Farbstoffes im Ausflusse aus der Nase nicht geschlossen werden kann, ob das Fuchsin aus den Blut- oder Lymphgefässen oder aus den Liquorräumen stammt.

Ich glaube aber trotzdem über diese Schwierigkeit hinweggekommen zu sein.

Versuch 5.

Hund, 14 kg schwer, curaresirt und künstlich ventilirt. Nach intravenöser Injection von 1 ccm Atropinlösung (1 %) wird der Oesophagus ligirt, die Mund- und Rachenhöhle mit Watte gereinigt und die Zunge beiderseits mit Watte belegt.

Nach Punction der Membr. obtur. wird der Liquor wie im Versuche 1 entfernt, die zu der Injectionsspritze gehörige und mit einem Quecksilbermanometer verbundene Canüle eingeführt und so lange von der Fuchsinlösung in dieselbe getropft, als die Lösung in die Liquorräume abfliesst. Dann wird das

1) Der Curarelösung war Morphium beigemischt.

Thier in die Bauchlage bei herabhängendem Kopfe gebracht, die mit der Fuchsinlösung gefüllte Spritze angeschraubt und die Farbstofflösung injicirt, bis der Druck 100 mm Hg beträgt. Auf diese Höhe wird die Quecksilbersäule, so oft dieselbe um 15—20 mm gefallen ist, immer wieder durch erneuerte Injection gehoben. Das Thier wird in eine Decke gehüllt. Beginn der Beobachtung 9^h.

9^h 20′: Die Ränder der Nasenlöcher sind feucht.

9^h 25′ 30″: Ein leicht getrübter Tropfen, der sich in beiden Nasenlöchern gebildet hat, fällt herab.

9^h 27′: Ein Tropfen, wasserklar.

9^h 29′: Ein Tropfen, wasserklar, mit etwas Schleim.

9^h 31′ 25″: Ein wasserklarer Tropfen ohne Schleim. In diesem Tempo fallen die Tropfen bis 9^h 44′.

9^h 32′: Es sind bis jetzt 20 ccm der Fuchsinlösung injicirt worden. 9^h 40′ Injection von 0,5 ccm Atropin.

9^h 44′: Ein Tropfen von reiner, blassroth gefärbter Flüssigkeit fällt herab.

9^h 47′ 30″: Ein blassrother Tropfen.

9^h 49′: Ein blassrother Tropfen.

9^h 52′: Ein Tropfen, dessen rothe Färbung besser hervortritt.

9^h 55′: Ein rothgefärbter Tropfen.

9^h 59′: Ein deutlich rothgefärbter Tropfen, dessen Färbung als Fuchsinfärbung ganz klar zu Tage tritt.

Von nun an fallen die Tropfen in Zwischenräumen von 2—3, später von 4 Minuten, wobei die Fuchsinröthung immer stärker hervortritt; dabei sind die Tropfen vollkommen rein und durchsichtig. Um 10^h 28′ betrug die ganze Menge des injicirten Farbstoffes 40 ccm; um diese Zeit waren die Tropfen vom Fuchsin dunkelroth gefärbt.

Aus diesem Versuche ist zu ersehen, dass der in die Liquorräume injicirte Farbstoff auch bei lebenden Thieren nach Erhöhung des Liquordruckes aus der Nase heraustropft. Dabei sind die ersten Tropfen von dem injicirten Farbstoffe frei; später mischt sich derselbe den Tropfen in einem wachsenden Grade bei, so dass am Schlusse des Versuches — ungefähr 90 Minuten nach der Injection — die Tropfen von demselben ziemlich grosse Magen enthalten.

Den eben geschilderten Versuch habe ich einige Male wiederholt und dabei verschiedene Farbstofflösungen benutzt. Es wurde des öfteren statt der Fuchsinlösung eine solche von Methylgrün, Methylviolett, Carmin und Benzoëgrün verwendet. Alle genannten Farbstoffe vermögen die Tropfen zu färben. Einer gut filtrirten Fuchsinlösung stehen sie aber in Betracht auf die Leichtigkeit, mit welcher die Farbstoffe in den noch hängenden Tropfen erkannt werden können, alle nach. Nur das Methylviolett bietet den Vortheil, dass

es in physiologischer Kochsalzlösung löslich ist, und dass es, wenn die in einem Porzellangläschen aufgefangenen Tropfen an der Luft getrocknet werden, gut hervortritt. Das Fuchsin ist hingegen in den Tropfen leicht zu erkennen, solange die Tropfen wasserklar sind. Ist ihnen aber Blut beigemischt, dann ist der Nachweis von Fuchsin für das blosse Auge unmöglich. Doch gehören Blutungen aus der Nase bei diesen Versuchen, wenn auch zu den möglichen, so doch seltenen Ereignissen. In der Mehrzahl der Fälle erscheinen die Tropfen, solange dieselben an der Nase hängen, vollständig durchsichtig und von Fuchsin roth gefärbt. Dr. Velich vermochte mit der aus der Nase getropften Fuchsinflüssigkeit histologische Präparate — Mikrotomschnitte von in Alkohol gehärtetem Drüsengewebe — zu färben und zu beobachten, dass in den letzten Tropfen die Schnitte sich rasch und intensiv, in den ersten langsam und schwach und in den allerersten gar nicht färben. Mittelst der Schnittfärbung gelingt es, den Fuchsingehalt in solchen Tropfen darzuthun, welche dem freien Auge noch als nicht fuchsinhältig erscheinen. Die Flüssigkeit muss dann allerdings durch längere Zeit — 24 Stunden — auf die Schnitte einwirken[1]).

Es kann demgemäss aus dem Versuche gefolgert werden, dass bei lebenden Thieren die ersten Tropfen die injicirte Flüssigkeit nicht enthalten. Beim Cadaver liegen die Verhältnisse anders; hier ist — wenn nicht zufällig die Nasenhöhle vom angesammelten Schleime erfüllt wird — sehr oft schon der erste Tropfen vom Fuchsin deutlich gefärbt, oder es kann, falls Milch injicirt worden war, schon der zweite bis dritte Tropfen das Aussehen von Milch darbieten. Aber auch bei Cadavern tropft die injicirte Flüssigkeit nicht im unveränderten Zustande hervor; dieselbe erscheint im Beginne des Versuches verdünnt, aber nicht in einem so hohen Grade wie beim lebenden Thiere. Es könnte nun die eben mitgetheilte Beobachtung dahin gedeutet werden, dass bei lebenden Thieren die Fuchsinlösung durch den Injectionsdruck nicht, wie beim Cadaver, direct aus den Liquorräumen in die Lymphgefässe der Nasenschleimhaut gelangt, sondern durch die Lymphgefässe und Venen des Kopfes aus den Liquorräumen fortgeführt und dem kreisenden Blute einverleibt wird und erst jetzt vermöge des Blutdruckes aus der Nasen-

1) Dass man in stark verdünnten Fuchsinlösungen Schnitte tief tingiren kann, ist den Histologen bekannt.

schleimhaut nach aussen trete. Es ist aber demgegenüber Folgendes einzuwenden: Ich habe zwar oben berichtet, dass durch die Injectionen die vasoconstrictorischen Centra des verlängerten Markes erregt werden, und dass dadurch der Blutdruck vermehrt wird. Aber es darf nicht vergessen werden, dass der Ausfluss aus der Nase auch dann noch anhält, wenn die Centra durch die wiederholten Injectionen schon längst und derart geschädigt sind, dass sie den Blutdruck zu beeinflussen nicht mehr vermögen. Da somit der Injectionsdruck als solcher ohne die Erregung der vasotonischen Centra den Blutdruck nicht ändert, ist die oben angeführte Snpposition, der injicirte Farbstoff gelange zuerst in den Kreislauf und dann erst in die Nasenschleimhaut, nicht haltbar. Um die Unstatthaftigkeit dieser Annahme noch schärfer darzulegen, habe ich den folgenden Versuch ausgeführt.

Versuch 6.

Ein 10 kg schwerer Hund wurde für den Versuch in der im Protokolle 5 beschriebenen Weise vorbereitet. Demselben wurden aber nach der Entleerung des Liquors 40 ccm der Fuchsinlösung direct in die Vena femoralis injicirt und hierauf nicht die Farbstofflösung, sondern physiologische Kochsalzlösung unter die Membrana obturatoria bei einem Drucke von 100 mm Hg eingespritzt. Trotzdem das Experiment in derselben Weise, wie es im Protokolle 5 angeführt ist, durch $1^1/_2$ Stunden geführt worden ist, bestand der Ausfluss aus der Nase aus einer klaren, farblosen Flüssigkeit; erst gegen das Ende des Versuches schien es, als ob die Tropfen von Fuchsin leicht gefärbt wären. Aber eine sichere Aussage hierüber ist nicht möglich.

Wiewohl in diesem Versuche der Farbstoff unmittelbar in den Kreislauf injicirt worden war, floss trotzdem aus der Nase eine farblose oder, strenger geurtheilt, nur wenig Fuchsin enthaltende Flüssigkeit nach aussen, während die Tropfen nach Injectionen von Fuchsinlösung unter die Membr. obturatoria deutlich, später tief gefärbt erscheinen.

Diesem Versuche zufolge erscheint es als sichergestellt, dass der im Versuche 5 im Ausflusse aufgetretene Farbstoff aus den Liquorräumen stammen muss, dass demnach auch bei lebenden Thieren der Liquor oder sein Surrogat bei erhöhtem intracraniellem Drucke aus dem Cranium durch die Nase nach aussen gelangen kann.

Es erhebt sich nun die Frage, auf welchen Wegen der Liquor oder sein Ersatzmittel in die Nasenhöhle gelangt.

Ich habe in der I. Mittheilung den Ausfluss aus der Nase

durch das Eindringen des Liquors aus seinen Behältern in die Lymphgefässe der Nasenschleimhaut und durch Transsudation aus denselben in die Nasenhöhle erklärt, indem ich als Stütze für diese Auffassung den von Key und Retzius gemachten Fund, dass sich von den Liquorräumen aus die Lymphgefässe der Nasenschleimhaut injiciren lassen, und dass die Injectionsmasse aus denselben auf die Oberfläche der Nasenschleimhaut hervortreten könne, herangezogen und andererseits gezeigt habe, dass, wenn der Ausfluss bei Cadavern durch Injection von Milch in Gang gebracht und hierauf in die Art. cruralis eine Lösung von Methylviolett gegen das Herz injicirt wird, trotzdem die aus der Nase tropfende Milch ihre Farbe nicht ändert. Aus den Blutgefässen kann demgemäss die aus der Nase tropfende Flüssigkeit nicht stammen; ein Drüsensecret kann dieselbe auch nicht sein, da der Ausfluss an Cadavern und an atropinisirten lebenden Thieren beobachtet worden ist; artificielle Communicationen, welche etwa durch den Injectionsdruck geschaffen worden wären, können auch nicht vorliegen, denn der Milchausfluss ist bei Cadavern je nach den Versuchsbedingungen einerseits schon bei einem Drucke von 20 mm Hg zu erzielen und andererseits nach Eröffnung der Venen bei einem Drucke von 140 nicht hervorzurufen. Es bleibt demgemäss nur die Annahme offen, dass der Ausfluss seine Quelle in den Lymphgefässen besitzt.

Von diesem Gesichtspunkte aus ist somit auch der Ausfluss in dem Versuche 5 zu beurtheilen: Die Fuchsinlösung wurde durch den erhöhten intracraniellen Druck einerseits in die Venen, andererseits in die Lymphgefässe und zwar auch in den Lymphapparat der Nasenschleimhaut gedrängt und gelangte aus dem letzteren mit Lymphe gemischt zum Ausfliessen. Es enthalten demgemäss die aus der Nase fallenden Tropfen nicht nur Liquor, es mischt sich demselben auch der Inhalt der Lymphräume bei. Thatsächlich lehrt auch der Versuch 5, dass das Fuchsin nicht in jener Concentration austropft, in welcher dasselbe injicirt worden ist. Ob nicht an der Verdünnung der austropfenden Fuchsinlösung auch der im Laufe des Versuches etwa neugebildete Liquor mitbetheiligt ist, kann selbstverständlich nicht bestritten werden.

Ueber die Schwierigkeiten, welche der näheren Erklärung des Liquoraustrittes aus den Lymphbahnen und des Fortschreitens durch das Epithel der Nasenschleimhaut entgegentreten, habe ich mich in der ersten Mittheilung ausgesprochen. Es fehlt in erster Linie an mikroskopischen Untersuchungen, die uns über diesen Vorgang Auf-

klärung geben könnten. Key und Retzius lenken zwar die Aufmerksamkeit auf die mögliche Existenz von zarten Canälchen oder Röhrchen, welche die Fortleitung des Liquors bis zur Oberfläche der Nasenschleimhaut vermitteln könnten, aber die ganze Sachlage ist noch in der Schwebe. Wenn ich den Vorgang als Transsudation bezeichne, so will ich keineswegs damit ein Präjudiz schaffen, als ob präformierte Bahnen von den Lymphräumen zum Epithel oder durch dieses hindurch zur Oberfläche der Nasenschleimhaut die Fortleitung des Liquors nicht bewerkstelligen könnten. Andererseits wollte ich der Bezeichnung „Exsudation", um nicht durch dieselbe unrichtige Vorstellungen wachzurufen, aus dem Wege gehen. Denn die Erfahrung, dass die Milch schon bei 20 mm Hg. Liquordruck zum Ausflusse gelangt, und der Umstand, dass bei Cadavern von gesunden Hunden entzündliche Veränderungen nicht im Spiele sein können, schliesst exsudative Vorgänge aus.

Unter Beziehung auf die mitgetheilten Versuchsergebnisse kann demnach ausgesagt werden, dass der nasale Ausfluss der in die Liquorräume injicirten Flüssigkeit auf der Abfuhr derselben mittelst der Lymphgefässe beruht, das heisst: der Ausfluss ist eine Folge der lymphatischen Resorption des Liquors.

Bei der Wiederholung der Versuche mit Injectionen der Fuchsinlösung unter die Membrana obturatoria ging des Weiteren hervor, dass der Versuch 5 nicht als Typus anzusehen ist. Die Versuchsthiere verhalten sich bei den Experimenten auf die mannigfaltigste Weise. So war die Tropfenbildung in dem Versuche 5 nach der Fuchsininjection eine rasche; in anderen Versuchen fielen die Tropfen in Intervallen von vier bis zehn Minuten. Auch gehört es gerade nicht zu den seltenen Vorkommnissen, dass der Farbstoff in den Tropfen früher, aber auch später sichtbar wird. So viel steht aber fest, dass der Ausfluss bei normalen grösseren Thieren — selbstverständlich auch mit normaler Nasenschleimhaut — ausnahmslos zu erzielen ist, es sei denn, dass stärkere Blutungen aus der Nase den Versuch vereiteln.

Eine Erscheinung möchte ich hier noch berühren. Einzelnen Tropfen kann vorübergehend auch Schleim beigemischt sein. Es liegt hier offenbar eine Beimengung von Secret vor, welches vor der Atropinisirung gebildet worden ist. In Folge dieser Beimischung bilden sich beim Herabfallen der Tropfen Schleimfäden, auf denen die Tropfen dann rascher herabgleiten, wodurch eine Beschleunigung

des Ausflusses vorgetäuscht werden kann. Ich habe aus diesem Grunde diese Fäden immer entfernt. Eine scheinbare Acceleration des Ausflusses kann auch dann eintreten, wenn der Kopf des Thieres so gelagert wird, dass die in beiden Nasenhöhlen gebildeten Tropfen sich nicht vereinigen und gesondert herabfallen. Es ist ferner darauf zu achten, dass der Kopf aus der ihm gegebenen Position nicht unnöthiger Weise gebracht wird, sonst sammelt sich die Nasenflüssigkeit an anderen Stellen an, breitet sich mehr aus, und es dauert dann länger, bis der Tropfen jene Schwere erreicht, welche ihn zum Herabfallen bringt.

Da ich glaube, alles Nöthige in Betreff der Experimente vorausgeschickt zu haben, werde ich mich bei der Mittheilung der folgenden Versuche kürzer fassen.

Versuch 7.

Ein 10 kg schwerer Hund. Für den Versuch vorbereitet, wie es das Protokoll 5 näher beschreibt; statt der Fuchsinlösung wird aber abgerahmte Kuhmilch injicirt. Nach 30 Minuten seit Beginn des Versuches fällt ein wasserklarer Tropfen aus dem linken Nasenloche, bald darauf aus dem rechten. Die sich nun bildenden Tropfen werden, da dieselben nicht confluiren wollten, mittelst einer Sonde vereinigt. Die von jetzt ab fallenden Tropfen sind wasserklar; manche zeigen eine leichte Opalescenz. Die Zeiträume zwischen ihnen betrugen anfänglich zehn, später sechs Minuten. Nach 90 Minuten seit Beginn der Injection wurden die Tropfen trüber und erscheinen, auf einer schwarzen Glasplatte aufgefangen, von lichtgrauer Farbe. Nach Ablauf von weiteren 30 Minuten ist das milchförmige Aussehen der Tropfen noch deutlicher; nach weiteren 30 Min. wird die austropfende Flüssigkeit einer verdünnten Milch vollkommen ähnlich.

Aus diesem Versuche ist zu ersehen, dass auch die Injectionen von Milch, beim lebenden Thiere ausgeführt, denselben Erfolg haben wie die analogen am Cadaver gemachten Versuche. Nur tropft auch hier die Milch in einem verdünnteren Zustande als beim todten Thiere.

Will man den Ausfluss — vielleicht zu Demonstrationszwecken — in kürzerer Zeit erzielen, dann ist es nur nöthig, den Injectionsdruck zu erhöhen (150—200), und arbeitet man hingegen mit einem geringeren Drucke (70), so verspätet sich das Austropfen der Milch. Ich habe keinen Versuch fehlschlagen gesehen, und die Versuche mit den Milchinjectionen lassen sich in der saubersten Weise ausführen: nur einen Nachtheil hat die Milch: dass ihr Auftreten in den Tropfen erst spät zu erkennen ist.

Versuch 8.

Hund, 12 kg schwer. Für den Versuch vorbereitet wie das Thier im Versuche 5. Injection von Milch bei 80 mm Hg. Nach 45 Minuten werden die Nasenlöcher feucht, dann fällt ein Tropfen von links, hierauf confluiren die Tropfen. Von nun an betragen die Zeitintervalle zwischen den Tropfen durchschnittlich vier Minuten. Nach 60 Minuten seit Beginn der Injectionen wird der Druck auf 120 mm Hg erhöht. Der erste Tropfen fällt nach 3′ 80″, der nächste nach 3′ 50″ und die folgenden drei Tropfen in 3′, 2′ 80″ und 2′ 90″. Der Druck wird durch Milchinjection auf 200 erhöht. Der erste Tropfen fällt nach 2′ 90″, der zweite nach 2′, der dritte nach 1′ 50″, der vierte nach 80″. Die Milch wird nun aus der Canüle ausgelassen (Druck = 0). Der erste Tropfen fällt nach 80″, der zweite nach 90″, der dritte nach 1′ 30″, der vierte nach 1′ 30″, der fünfte nach 2′, der sechste nach 4′. Der Druck wird durch Milchinjection auf 150 mm Hg erhöht. Der erste Tropfen fällt nach 3′ 90″, der zweite nach 2′ 50″, der dritte nach 2′ 80″, der vierte nach 2′ 30″, der fünfte nach 2′ 20″, der sechste nach 2′.

Aus diesem Versuche geht zur Genüge hervor, dass die lymphatische Resorption des Liquors, analog der am Cadaver beobachteten, auch beim lebenden Thiere zu dem Liquordrucke in einem geraden Verhältnisse steht. Hierbei ist ausserdem die Beobachtung zu machen, dass die Steigerung oder Senkung des Druckes nicht allsogleich an dem Ausflusse kenntlich wird. Es stellt sich derselbe wie beim Cadaver erst nach dem Ablaufe einer gewissen Zeit auf den neuen Druck ein, eine Erscheinung, welche bei dem Umstande, dass die auf die Oberfläche der Nase ausgetretene Flüssigkeit sich erst bis zu der Grösse eines Tropfens ansammeln muss, leicht zu begreifen ist.

Ich wende mich nun zu der Beantwortung der Frage, ob auch der vom Gehirn ausgehende angiogene Druck die lymphatische Resorption des Liquors beeinflusst.

Durch die an Cadavern ausgeführten Untersuchungen wurde diese Frage in bejahendem Sinne dahin beantwortet, dass auch die Abfuhr des Liquors durch die Lymphgefässe zu dem angiogenen Drucke in einem geraden Verhältnisse steht. Zu derselben Schlussfolgerung leiten auch die am lebenden Thiere ausgeführten Experimente.

Bevor ich aber an die Mittheilung dieser Versuche gehe, erscheint es geboten, den Einfluss von intraarteriellen Injectionen auf Gehirn und Blutdruck in Kürze zu besprechen.

In der ersten Mittheilung wurde gezeigt, dass, wenn bei einem Cadaver in die Arteria cruralis herzwärts etwa 250 ccm physiologischer Kochsalzlösung injicirt werden, zwar ein Seitendruck in der Aorta nachzuweisen, dass derselbe aber im Vergleich zum normalen Blutdrucke gering ist. Es wird daher auch das Gehirn des Cadavers nur von einer geringen Flüssigkeitsmenge durchströmt, und folgerichtig wird auch der Volumszuwachs des Gehirns ein geringer sein. Wird vorerst der Liquordruck durch Milchinjection gesteigert und dadurch ein grösserer Druck auf die Gehirngefässe ausgeübt, so fällt jene Volumsvermehrung noch geringer aus. Nun haben aber die Versuche am Cadaver ergeben, dass durch die intraarterielle Injection der Ausfluss der Milch aus der Nase vermehrt wird, und dass die Quecksilbersäule des mit der Milchspritze verbundenen Manometers, welche wegen Resorption der injicirten Milch allmälig fällt, durch die intraarterielle Injection in ihrer Tendenz zu sinken aufgehalten wird. Es wird sonach das Ansteigen der Quecksilbersäule, das durch den Volumszuwachs des Gehirns eintreten sollte, durch die Resorption des Liquors aufgehoben. Dass diese Erklärung dem Thatsächlichen entspricht, zeigt sich darin, dass, wenn man die intraarterielle Injection unter starkem Pressen der Spritze ausführt, d. h. durch den angiogenen Druck den Milchdruck überwindet, die fallende Quecksilbersäule in die Höhe geht. Aus dieser Beobachtung folgt, dass Steigerungen des Liquordruckes in Folge von Erhöhung des angiogenen nDruckes gewissermaassen maskirt werden, d. h. ihren manometrischen Ausdruck nicht immer in einem Anstiege, sondern in einer Unterbrechung des Abfalles der Quecksilbersäule finden können.

Analoge Verhältnisse finden sich auch beim lebenden Thiere vor, aber mit dem Unterschiede, dass die Erhöhung des angiogenen Druckes bei zuvor erhöhtem Liquordrucke häufiger von einem Anstiege der Quecksilbersäule gefolgt ist. Der Grund hiervon mag darin gelegen sein, dass die Gefässe in vivo mit Blut gefüllt sind und die in dieselben injicirte Kochsalzlösung sich darum gleichmässiger vertheilen kann.

Beglaubigt wird diese Erklärung durch die Beobachtung einer durch Trepanation und Abtragung der Dura entblössten Hirnpartie bei einem curaresirten Hunde, während etwa 250 ccm der physiologischen warmen Kochsalzlösung in die Arter. crural. herzwärts injicirt werden. Es ist dann zu bemerken, dass das Gehirn im Be-

ginne der Injection hyperämisch, dann wachsartig blass wird und bald darauf wieder nahezu sein normales Colorit annimmt.

Im Stadium der Hyperämie und der Blässe wird das Volumen des Gehirns etwas grösser, und seine Oberfläche bedeckt sich mit kleinen Tröpfchen von klarer Flüssigkeit. Die Hyperämie ist dadurch begründet, dass durch den gesteigerten Blutdruck die Gehirngefässe sich ausdehnen, und die Anämie dadurch, dass die Kochsalzlösung, das Blut vor sich herdrängend, in den Gehirn- und Piagefässen anlangt, das Blut verdrängt und aller Wahrscheinlichkeit zu Folge dem Gehirne jene wachsartige Blässe verleiht. Endlich ist wohl das Auftreten jener Flüssigkeitstropfen in Parallele zu bringen mit dem Hervorperlen von Liquortropfen, wie ich dasselbe nach Blutdruckerhöhung durch intravenöse Injection von Nebennierenextract beschrieben habe[1]). Die intraarterielle Injection bewirkt somit eine Vergösserung des Gehirnvolumens und Vermehrung des Liquors.

Die durch die intraarterielle Injection am Gehirne hervorgerufenen Veränderungen können auch mittelst einer durch die Membrana obturatoria eingeführten Messröhre demonstrirt werden. Während der Injection wird man gewahr, dass der Blut- und Liquordruck sich erheben. Werden die Injectionen, nachdem der Blutdruck zu seinem früheren Stande abgefallen ist, wiederholt, so steigt mit jeder Injection die Liquorsäule immer mehr an, ungefähr in der Weise, wie ich es in Bezug auf den Nebennierenextract näher beschrieben habe[2]).

Es kann demnach nicht bezweifelt werden, dass die intraarterielle Injection den angiogenen Druck von Seiten des Gehirns zu erhöhen vermag und gleichzeitig zur Vermehrung des Liquors beiträgt.

Diese Erfahrungen machte ich mir bei dem Studium der Frage nach der Einwirkung des angiogenen Druckes auf die lymphatische Resorption des Liquors zu Nutze. Von der früher mitgetheilten Beobachtung, dass durch die Injectionen in die Liquorräume die vasoconstrictorischen Centren erregt und später gelähmt werden, ausgehend, konnte ich jene Agentien, welche den Binnendruck der Gehirngefässe durch Einwirkung auf das verlängerte Mark erhöhen,

1) Dieses Archiv Bd. 76 und 80.

2) Dieses Archiv Bd. 80.

nicht in Anwendung ziehen. Ich habe mich auch direct davon überzeugt, dass, wenn man beispielsweise bei einem lebenden curaresirten Hunde durch wiederholte, bei 100 mm Hg ausgeführte Injectionen von Milch unter die Membrana obturatoria den Ausfluss von Milch in Gang gebracht hat und die vasoconstrictorischen Centra der mechanischen Insultirung wegen auf die Injectionen nicht mehr mit einer Blutdrucksteigerung antworten, auch durch eine intravenöse Strychnininjection der Blutdruck nicht mehr erhöht und darum auch das Gehirnvolumen nicht mehr vergrössert wird.

Unter diesen Umständen erhöhen aber die intraarteriellen Injectionen der Kochsalzlösung den Blutdruck in einer verlässlichen Weise.

Ausserdem konnten noch jene Eingriffe in Betracht kommen, durch welche die Blutgefässe an ihrer Peripherie zur Contraction gebracht und dadurch Steigerungen des Blutdruckes in der Aorta und in den Hirngefässen herbeigeführt werden. Nach dieser letzteren Richtung schien es empfehlenswerth, auch intravenöse Injectionen von Nebennierenextract zu versuchen.

Versuch 9.

Hund, 14 kg schwer. Das Thier wird für das Experiment wie im Versuche 5 vorbereitet. Die Fuchsinlösung wird, bis der Injectionsdruck sich auf 100 mm Hg erhebt, durch die Membr. obturatoria injicirt. Auf dieser Höhe wird der Druck durch Wiederholung der Injection erhalten. Einführung einer Canüle in die Arteria cruralis. Bedeckung des Thieres.

3^h 07′: Die Nasenlöcher sind feucht.

3^h 25′: Vor jedem Nasenloche ein kleiner Tropfen.

Die Quecksilbersäule des mit der Injectionsspritze verbundenen Manometers erhebt sich spontan auf 120 mm Hg und fällt dann langsam wieder auf 100 zurück.

3^h 29′: Es fällt ein gelblich gefärbter, opalisirender Tropfen. Derselbe stammt aus beiden Nasenlöchern.

3^h 33′: Es fällt ein Tropfen.

3^h 35′: Ein Tropfen.

3^h 37′ 20″: Ein Tropfen.

3^h 39′: Ein Tropfen.

Die weiteren Tropfen werden nicht verzeichnet. Um 4^h 2′ fällt ein Tropfen, der deutlich vom Fuchsin gefärbt ist. Der nächste fällt nach 3′. Injection von 250 ccm der warmen physiologischen Lösung in die Arter. cruralis. Der erste Tropfen fällt nach 2′ und ist deutlich gefärbt. Der zweite Tropfen fällt nach 1′ 50″, der dritte nach 1′, der vierte nach 1′ 20″. Die drei letzteren Tropfen

sind blässer gefärbt. Der fünfte Tropfen fällt nach 3′; derselbe enthält wieder mehr Fuchsin. Die Quecksilbersäule, die im Momente der arteriellen Injection einen Druck von 98 angezeigt hat, wurde durch die Injection um 12 mm gehoben. Hierauf fallen die Tropfen minder frequent in Intervallen von 4′. Die Injection der Kochsalzlösung wird wiederholt. Der Ausfluss aus der Nase wird wieder beschleunigt, die Tropfen sind wieder etwas blässer, die Quecksilbersäule erhebt sich nicht, aber sie wird durch die Injection in ihrem Sinken aufgehalten. Das Thier wird durch Suspension der Athmung getödtet, die Injection von Fuchsin sistirt, die Canüle in der Membr. obturatoria bleibt aber geschlossen. Die Tropfen fallen zwei Stunden lang noch in immer grösseren Intervallen aus der Nase und werden immer an Fuchsin reicher.

Durch diesen Versuch wird dargethan, dass eine Steigerung des angiogenen Druckes den Ausfluss aus der Nase zu verstärken vermag. Nächstdem lehrt das Experiment, dass am lebenden Thiere diese Steigerung am Manometer in einer Erhebung der Quecksilbersäule zum Ausdruck kommen kann. Endlich zeigt der Versuch, dass die ersten nach der intraartiellen Injection gefallenen Tropfen an dem injicirten Farbstoffe ärmer sind, eine Beobachtung, welche durch die oben mitgetheilte Erfahrung, dass die Injectionen eine Vermehrung des Liquors nach sich ziehen, ihre Erklärung findet. Das Fuchsin ist von dem neugebildeten Liquor verdünnt worden, und als der Effect der Injection vorübergegangen war, nahm die Färbung der Tropfen wieder zu, trotzdem das Blut noch immer durch die Kochsalzlösung verdünnt war.

Zu Demonstrationsversuchen sind nur grössere Thiere zu verwenden, da durch intraarterielle Injectionen bei kleineren Thieren Blutungen aus der Nase hervorgerufen werden können.

Eine bedeutend stärkere Erhöhung des angiogenen Gehirndruckes war von Injectionen des wässerigen Nebennierenextractes zu erwarten, denn in Folge dieser Injectionen steigt der Blutdruck sehr hoch an, das Gehirn wird, wie ich gezeigt habe[1]), stark hyperämisch, sein Volumen grösser, und gleichzeitig kommt es zur Neubildung von Liquor[2]). Bei dem Umstande, dass diese Erhebung des allgemeinen Blutdruckes durch Contraction der peripheren Gefässe bewirkt wird, war die Anwendung des Nebennierenextractes in jenen Fällen, in welchen die vasaconstrictorischen Centra des verlängerten

1) Wiener klin. Wochenschr. 1898.

2) Wiener medic. Blätter 1898 und Pflüger's Archiv Bd. 76 und 80.

Markes durch die unter die Membrana obturatoria ausgeführten Injectionen ausser Function gesetzt waren, besonders empfehlenswerth. In der That lehrten auch die Versuche, dass der Nebennierenextract den Ausfluss aus der Nase beschleunigt. Es genügt, in Versuchen, welche nach dem unter 9 mitgetheilten Protokolle ausgeführt werden, statt der intraarteriellen Injection den Extract aus Nebennieren[1]) in die Vena femoralis zu injiciren und diese Injectionen, wenn der Blutdruck auf seinen früheren Stand zurückgekehrt ist, vier bis sechs Mal mit steigenden Dosen (0,5, 0,6, 1,0, 1,6, 2,0 ccm) zu wiederholen, um sich von der Vermehrung des Ausflusses zu überzeugen. Der auf 100 mm Hg durch die Einspritzung der Fuchsinlösung oder der Milch gesteigerte Liquordruck erhebt sich nach der Extractinjection um 20—50 mm Hg und mehr und fällt dann wieder langsam herab. Zu erwähnen bleibt noch, dass bei Versuchen, in welchen Fuchsin injicirt wird, die nach der Extractinjection im beschleunigten Tempo fallenden Tropfen blässer gefärbt sind, als sie es vor der Injection des Extractes waren.

Die Wirkung des Extractes wird leider oft durch zwei Erscheinungen complicirt. Ich habe manchmal die Beobachtung gemacht, dass trotz der Atropinisirung nach wiederholten Extractinjectionen aus dem Munde Tropfen fallen und die Augen zu triefen anfangen, so dass es den Anschein hat, als ob der Extract nach Art des Pilocarpins die Drüsenzellen erregen würde. In Hinsicht auf diese Erscheinung könnte die Vermehrung des Nasenausflusses auf die Secretion der Drüsen in der Nasenschleimhaut und den Thränendrüsen bezogen werden. Andererseits muss man sich aber gegenwärtig halten, dass die während der Extrawirkung fallenden Tropfen zwar blässer, aber dennoch von Fuchsin intensiv gefärbt sein können, so dass bei dem Umstande, dass die Tropfenbildung eine reichlichere ist, die Annahme, es werde trotzdem mehr Fuchsin als vor der Extractinjection ausgeschieden, nicht schlechtweg von der Hand zu weisen ist. Aber eine sichere Entscheidung darüber, welcher Antheil an der Verdünnung des Fuchsins dem vermehrten Liquor und

1) Nebennieren vom Rinde werden, von ihrem Fettgewebe befreit, in kleine Stücke zertheilt, bei 60° 3—4 Tage getrocknet und pulverisirt. Hierauf werden 5 g des Pulvers in 100 g physiolog. Kochsalzlösung gebracht und die Mischung nach zwei Stunden filtrirt. Der Extract wird vor jedem Versuche frisch bereitet.

welcher dem Drüsensecrete anzurechnen ist, kann nicht getroffen werden.

Ferner habe ich, wenn auch nicht in der Regel, die Beobachtung gemacht, dass zur Zeit, wenn der Blutdruck sein Maximum erreicht hat, der Ausfluss aus der Nase eine mehrere Secunden betragende Verzögerung erfahren und dass sich erst nach dieser Retardation eine absolute Vermehrung desselben eingestellt hat.

Ob hierbei eine Contraction der Blutgefässcapillaren der Nasenschleimhaut und eine dadurch bedingte mangelhafte Erzeugung von Lymphe oder andere Momente im Spiele sind, ist in Betracht dessen, dass die Wirkungen des Nebennierenextractes derzeit noch nicht allseitig untersucht sind, nicht zu beurtheilen.

Dass die Steigerung des angiogenen Druckes den Ausfluss aus der Nase fördert, wird ferner ersichtlich, wenn die Curarewirkung im Verlaufe des Versuches nachlässt und die Nachcuraresirung unterlassen wird. Es erscheint bei solchen Experimenten, wenn das Thier Bewegungen auszuführen begonnen hat, geboten, knapp vor dem Kopfe des Thieres eine Schnur zu spannen, damit durch die Bewegungen des Kopfes die Tropfen nicht herabgeworfen werden. Sowie sich intensivere Muskelcontractionen einstellen, erhebt sich der auf 100 mm Hg erhaltene Liquordruck, und die Fuchsintropfen fallen rascher aus der Nase. Auch durch Druck auf den Bauch oder den Brustkorb kann die Tropfenbildung beschleunigt werden. Der Effect dieses Eingriffes lässt sich in der Weise demonstriren, dass man in dem Augenblicke, in welchem ein Fuchsintropfen bei einem Drucke von 100 mm Hg herabgefallen ist, den Bauch oder die Brust stark comprimirt. Man kann dann gewahr werden, dass sich ein neuer Tropfen rascher als die vorhergefallenen bildet. Durch die Ausübung des Druckes wird offenbar der Abfluss des venösen Blutes in Folge der Erhöhung des intrathoracalen Druckes erschwert und dadurch Stauung des Blutes im Gehirne bewirkt. Eine Erhebung der Quecksilbersäule des Spritzenmanometers ist hierbei aus früher angeführten Gründen nicht immer zu beobachten.

Beide Versuchsresultate, jenes nach dem Auftreten von Muskelbewegungen und dieses nach Erhöhung des intrathoracalen Druckes, stehen mit den oben angeführten Beobachtungen der Kliniker im Einklange.

Wurde bis jetzt dargethan, dass der gesteigerte Gefässdruck

des Gehirns den Ausfluss beschleunigt, so kann andererseits gezeigt werden, dass der erniedrigte Druck die Tropfenbildung verzögert.

Wenn man bei einem Hunde nach der beschriebenen Methode durch Injection der Fuchsinlösung oder Milch unter die Membrana propria den Ausfluss aus der Nase hervorgerufen hat und bei einem Liquordrucke von 100 mm Hg dem Thiere 8 ccm einer 2 %igen Curarelösung im Verlaufe von etwa fünf Minuten in die Vena femoralis injicirt, so fängt der Liquordruck nach einer kurzwährenden und unbedeutenden Erhebung, welche aber auch ganz ausbleiben kann, rascher zu sinken an und die Tropfenbildung verzögert sich. So fielen in einem Versuche vor der Curare-Injection die Tropfen durchschnittlich nach drei Minuten, nach der Curaresirung nach 3, 4, 5, 9, 16 Minuten.

Ich habe in einer früheren Publication die Angabe gemacht[1]), dass das freigelegte Gehirn nach stärkerer Curaresirung an Volumen verliert. Es ist dies gewiss zum grossen Theile bedingt durch mangelhafte Füllung der Gehirngefässe in Folge des gesunkenen Blutdruckes. Dementsprechend ist auch der oben mitgetheilte Versuch zu deuten. Durch die starke Curaresirung nahm das Gehirn an Grösse ab, darum sank auch der Liquordruck rascher, als wenn jene grossen Curaregaben nicht injicirt werden.

Die im Gefolge dieser Veränderungen auftretende Verzögerung des Ausflusses könnte somit entweder mit dem gesunkenen Gefässdrucke des Gehirns oder mit der vermehrten Resorption des Liquors von Seiten der Kopfvenen in Beziehung gebracht werden. Diese Alternative kann indess entschieden werden. Untersucht man die Menge des aus dem Sinus longitudinalis superior ausfliessenden Blutes[2]) vor und nach der Injection jener grossen Curaremenge, so kann ohne Mühe sichergestellt werden, dass der Ausfluss des Blutes durch die Injection bedeutend vermindert wird. Nun ist es aber in Rücksicht auf die oben mitgetheilten Versuche über venöse Resorption des Liquors leicht zu begreifen, dass, wenn der Abfluss des Blutes aus dem Gehirne eine Hemmung erfährt, auch weniger Liquor fortgeführt werden wird, dass somit die hohen Curaregaben der venösen Resorption hinderlich sein müssen.

Es erübrigt somit nur die Schlussfolgerung, dass, wenn der

1) Dieses Archiv Bd. 80. 1900.

2) Die Methode ist von mir in den Wiener med. Blättern 1898 angegeben.

Ausfluss des Fuchsins aus der Nase verzögert worden ist, als Grund hiervon der gesunkene cerebrale Gefässdruck anzusehen ist.

Noch deutlicher tritt die Wirkung des erniedrigten Gefässdruckes hervor, wenn die Versuchsthiere einen solchen Blutverlust erleiden, dass durch denselben der allgemeine Blutdruck herabgedrückt wird.

Damit der Effect rasch zu Tage tritt, lässt man das Thier aus einer grösseren Arterie — der Arteria cruralis — bluten, nachdem zuvor der Ausfluss aus der Nase durch Injection der Fuchsinlösung oder Milch bei einem Injectionsdrucke von 100 mm Hg hervorgerufen worden ist. Zur Beleuchtung des Mitgetheilten mögen folgende Zahlen dienen. Vor der Eröffnung der Cruralis fielen bei einem Drucke von 100 mm Hg die Tropfen in 3, 3, 4, 3,5 3, 5, 4, 5 Minuten. Während und nach der Blutentnahme — der Liquordruck sank bis auf 20 — betrugen die Pausen zwischen den Tropfen 6, 9, 14, 18 Minuten. Die entnommene Blutmenge entsprach 200 ccm. Es ist sonach durch diesen Versuch sichergestellt, dass der Ausfluss aus der Nase durch den Blutverlust eine Verzögerung erfährt.

Es wäre nun denkbar, dass die Verminderung des Ausflusses an eine geringere Liquorbildung geknüpft wäre, weil durch die Blutentziehung das Thier einen Verlust an Flüssigkeit erlitten hat. Demgegenüber muss man sich aber vergegenwärtigen, dass der Liquordruck vor der Blutung durch wiederholte Injectionen auf 100 erhöht worden war, dass demgemäss in den cerebralen und spinalen Liquorräumen ein Ueberfluss an Liquor, recte Fuchsinlösung, vorhanden war. Ueberdies muss in Erwägung gezogen werden, dass die Folgen der gehemmten Liquorbildung nicht in einer so kurzen Zeit in Erscheinung treten könnten.

Da des Weiteren auch der Ausfluss des Blutes aus dem Sinus fulciformis major während der Blutung und nach derselben in einem beträchtlichen Grade abnimmt, ist auch die Annahme, dass der masale Ausfluss durch Vermehrung der venösen Resorption wettgemacht worden wäre, nicht aufrecht zu halten.

Auch dieser Versuch führt somit zu der Schlussfolgerung, dass die Verringerung des Gehirnvolumens, d. h. die Verringerung des angiogenen Druckes, als die veranlassende Ursache für die Verminderung des Ausflusses zu gelten hat.

Es sind demnach Gründe genug zu der Schlussfolgerung vorhanden, dass die lymphatische Resorption des Liquors

sowohl beim Cadaver wie beim lebenden Thiere zu dem Gefässdrucke des Gehirns in einem geraden Verhältnisse steht. Ist der Druck ein höherer, dann ist auch der Ausfluss aus der Nase verstärkt; ist der erstere erniedrigt, dann nimmt auch der letztere ab.

Die hier vertretene Anschauung hat noch den Vortheil, dass sie die geschilderten Erscheinungen in einer zwanglosen Weise erklärt. Steigt bei einem constanten, nicht allzu hohen Liquordrucke der angiogene Druck, so wird durch den letzteren der erstere selbstverständlich erhöht; fälltder angiogene Druck, so wird der Liquordruck, weil die Raumbeengung nachgelassen, auch geringer werden. Von diesem Gesichtspunkte aus fällt folgerichtig die Frage nach der Wirkung des angiogenen Druckes mit der Frage nach der Wirkung des Liquordruckes auf die Liquorresorption zusammen. Es ist aus Gründen der Mechanik einerlei, ob der Liquor von dem sich vergrössernden Gehirne oder von der in den Liquorraum gepressten Flüssigkeit gedrückt wird.

Ausserdem lehren die Versuche, dass bei erhöhtem angiogenem Drucke vermehrte Liquorneubildung mit vermehrter Resorption desselben gleichzeitig einhergeht. Ich habe dargethan, dass die Steigerung des angiogenen Druckes im Gehirne durch intravenöse Injection des Nebennierenextractes eine so beträchtliche Neubildung von Liquor bewirkt, dass man denselben auf der Oberfläche des Gehirnes hervorperlen sieht [1]). In analoger Weise äussert sich, wie oben mitgetheilt worden ist, auch die Wirkung der intraarteriellen Injectionen von physiologischer Kochsalzlösung. Nun bewirken aber beide Eingriffe — die Injection von Nebennierenextract mit grosser Wahrscheinlichkeit, die intraartielle Injection mit voller Sicherheit — vermehrten Ausfluss aus der Nase, und beide Eingriffe vermögen ausnahmslos den angiogenen Druck des Gehirns zu steigern und den Blutausfluss aus dem Gehirnsinus zu verstärken. Daraus ist zu folgern, dass die mechanische Anordnung derart beschaffen ist, dass das durch die vermehrte Liquorbildung gesetzte raumbeengende Moment gleichzeitig von dem durch die vermehrte Resorption gegebenen raumerweiternden Momente verringert werden kann. Zu derselben Zeit, wenn durch Erhöhung des angiogenen Druckes die Bildung von

1) Dieses Archiv Bd. 76.

Liquor vermehrt ist, wird demnach von demselben Drucke Liquor aus dem Cranium fortgeschafft. Das schwellende Gehirn erzeugt und verdrängt gleichzeitig den Liquor.

Ausser den beiden genannten Versuchseingriffen scheinen auch die Muskelcontractionen in einem ähnlichen Sinne zu wirken. Dass dieselben den Ausfluss aus der Nase vermehren, darüber wurde oben berichtet, und dass dieselben den Ausfluss von Blut aus dem Sinus longitudinalis major verstärken, davon habe ich mich an Thieren, welche beim Nachlassen der Curarewirkung sich zu bewegen angefangen haben, überzeugt. Ob aber die Muskelbewegungen das Gehirnvolumen vermehren, habe ich bis jetzt direct am entblössten Gehirn nicht sichergestellt, aber es ist dies kaum zu bezweifeln, da man bei der kymographischen Verzeichnung des Blutdruckes sehr oft in die Lage kommt, Erhebungen des allgemeinen Blutdruckes während jener Muskelcontractionen zu beobachten, und Steigerungen des Blutdruckes haben eine stärkere Blutfülle des Gehirns unter Zunahme des angiogenen Druckes zur Folge.

In Hinsicht auf die in der ersten Mittheilung am Cadaver beobachteten und nach der Liquorentleerung auftretenden Blutungen habe ich zu bemerken, dass sie auch beim lebenden Thiere zur Beobachtung gelangen. Es gehört nahezu zu den regelmässigen Erscheinungen, dass bei der Entleerung des Liquors nach der Punction der Membrana obturatoria die ausfliessenden Tropfen anfangs wasserklar sind, dann vom Blute kaum kenntlich, später aber deutlich gefärbt erscheinen, und dass ihnen bald reines Blut nachfolgt. Ich habe darum die Liquorentleerung immer in dem Momente unterbrochen, als die Tropfen selbst einen geringen Stich in's Rothe zu erkennen gaben, und jeden Druck auf Bauch und Thorax vermieden, da durch Steigerung des intrathoracalen Druckes die Blutungen verstärkt werden.

Schliesslich habe ich noch zu bemerken, dass der in der ersten Mittheilung beobachtete Exophthalmus, die Chemosis, ferner die Dilatation der Gehirnkammern mit Abflachung der Gehirnwindungen auch beim lebenden Thiere unter den in jener Publication angeführten Bedingungen zur Beobachtung gelangen.